

特開平11-335376

(43)公開日 平成11年(1999)12月7日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 471/04	1 0 2	C 0 7 D 471/04	1 0 2
A 6 1 K 31/435	A A E	A 6 1 K 31/435	A A E
31/505	A A B	31/505	A A B
	A A K		A A K
	A A M		A A M

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平10-142620	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成10年(1998)5月25日	(72)発明者	中里 篤郎 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	熊谷 利仁 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	大久保 武利 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 北川 富造
			最終頁に続く

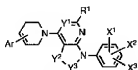
## (54)【発明の名称】 アリールテトラヒドロピリジン誘導体

## (57)【要約】

【課題】 C R F が関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効な化合物を提供すること。

【解決手段】式

【化5】



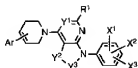
〔式中、Ar はフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、R¹ は水素原子、低級アルキル基、アミノ基又は置換アミノ基を示し、X¹、X² 及び X³ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基又は

モルホリノ基を示し、Y¹ は N 又は C(R²) (式中、R² は水素原子又は低級アルキル基を示す) を示し、Y²-Y³ は N=N、N=C(R³)、N(R⁴)-CO 又は C(R⁵)=C(R⁶) (式中、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す) を示す。〕で表されるアリールテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



〔式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アミノ基又は置換アミノ基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基又はモルホリノ基を示し、Y<sup>1</sup>はN又はC(R<sup>2</sup>)〔式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す〕を示し、Y<sup>2</sup>—Y<sup>3</sup>はN=N、N=C(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>4</sup>)—CO又はC(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>6</sup>)〔式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す〕を示す。〕で表されるアリアルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患などCorticotropin Releasing Factor (CRF) が関与していることとされる疾患の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】CRFは41個のアミノ酸から成るホルモンであり(Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neurosci., 7, 88-100, 1987)、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている(Ce. 11. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinol., 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995)。CRFは視床下部—下垂体—副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系において神経伝達物質として機能する2つの経路がある(in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990)。下垂体除去ラット及び正常ラットにCRFを脳室内投与すると両ラットで不安様症状(Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990)が惹起される。すなわち、CRFは視床下部—下垂体—副腎系に対する関与と中枢神経系において神経伝達物質として機能する経路が考えられる。

【0003】CRFが関与した疾患は1991年 Owens 及び Nemeroff の総説(Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991)にまとめられている。すなわち、うつ症、不

安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。最近ではてんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にもCRFが関与していることが報告されている(Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498, 1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997) ことより、CRF受容体拮抗薬はこれら疾患の治療剤として有用である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を提供することにある。

【0005】

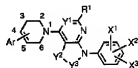
【課題を解決するための手段】本発明者らはアリアルテトラヒドロピリジン誘導体について鋭意検討した結果、CRF受容体に高い親和性を示すアリアルテトラヒドロピリジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0006】以下、本発明を説明する。

【0007】本発明は、下記式【1】

【0008】

【化2】

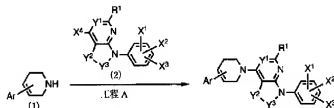


【1】

【0009】〔式中、Arはフェニル基、置換フェニル基、チエニル基又はフリル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アミノ基又は置換アミノ基を示し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基又はモルホリノ基を示し、Y<sup>1</sup>はN又はC(R<sup>2</sup>)〔式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す〕を示し、Y<sup>2</sup>—Y<sup>3</sup>はN=N、N=C(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>4</sup>)—CO又はC(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>6</sup>)〔式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す〕を示す。〕で表されるアリアルテトラヒドロピリジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【0010】本発明において、Arの置換位置は4位又は5位である。置換フェニル基とはハロゲン原子、炭素数1〜5のアルキル基、炭素数1〜5のアルコキシ基、トリフロロメチル基から任意に選択された1〜3個の置換基を有するフェニル基を示し、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、

エニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基などである。低級アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などである。低級アルキルアミノ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキル基の1個又は2個で置換されたアルキルアミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基などである。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。低級アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。



【0014】工程A：4-又は5-アリール-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン誘導体(1)をハロゲン化ヘテロ環誘導体(2)と塩基の存在下又は非存在化、不活性溶媒中反応させて、本発明化合物である誘導体(3)を得る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム tert-ブトキシサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソブ

ろ。低級アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～5のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。

【0011】また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

【0012】

【発明の実施の形態】式[1]の化合物は、以下の工程A～工程Fによって製造することができる(以下の反応式中、Ar、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>及びY<sup>3</sup>は前記と同意義であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は同一又は異なって炭素数1～5のアルキル基を示すか、又は隣接する酸素原子と共に1,2-エチレンジオキシ基又は1,3-プロピレンジオキシ基を示し、R<sup>7</sup>OとR<sup>8</sup>Oの結合位置は共に4位又は5位の同一炭素であり、X<sup>4</sup>は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、X<sup>5</sup>は水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。)

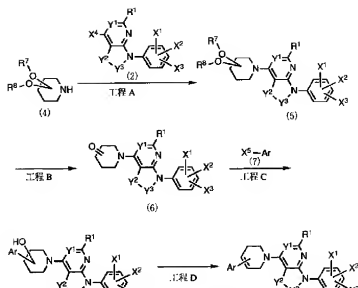
【0013】

【化3】

ロピルアミド等の金属アミド類、メチルマグネシウムプロマイド等のグリニャール試薬類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトニトリル、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。

【0015】

【化4】



【0016】ケタール誘導体 (5) は860ゲン化ヘテロ環誘導体 (2) とピビリジン誘導体 (4) を原料として、前記の工程Aと同様にして得られる。

【0017】工程B：ケタール誘導体 (5) は不活性溶媒中、酸と処理することによってケトン誘導体 (6) を与える。ここで不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、水又はこれらの溶媒から選択された混合溶媒等である。酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、例えばp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等の酸類とアミン類の塩等である。

【0018】工程C：ケトン誘導体 (6) を、アリアル誘導体 (7) と金属試薬から得られるアリアル金属試薬と不活性溶媒中で反応させてアルコール化合物 (8) を得る。ここで金属試薬とは、例えばマグネシウム、リチウム等の金属、例えばn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機リチウム化合物等である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類等である。

【0019】工程D：アルコール誘導体 (8) を酸性条件下脱水するか、又はアルコールを活性体に変換後、塩基性条件下反応することによって本発明化合物 (3) を得ることができる。ここで酸性条件下の脱水とは、不活

性溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれら混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素類、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、硫酸等の有機酸類を用いる。活性体とは、アルコール誘導体 (8) の水酸基のスルホニル化誘導体又はアシル化誘導体、又はアルコール誘導体 (8) の水酸基をハロゲン原子で置換したハロゲン置換誘導体を示す。そして、これらの活性体は、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化合物、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を用い、例えばメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライド類、例えばアセチルクロライド等の有機カルボニルクロライド、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸無水物、例えば塩化スルホニル、塩化ホスホリル等のハロゲン化剤等を反応し得られる。塩基性条件下とは、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等

のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化合物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を用いることを示す。

#### 【0020】

【発明の効果】本発明により、CRF受容体に高い親和性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ病、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

#### 【0021】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

#### 【0022】実施例1

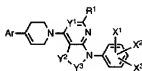
6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン  
6-クロロ-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン 204 mg と 4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 212 mg にジイソプロピルエチルアミン 4.2 ml を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=8:1~6:1）にて精製し、酢酸エチルにて再結晶し、6-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン 235 mg を得た。

【0023】本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

#### 【0024】

#### 【表1】

表1



Com. No.	Ar	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup> -Y <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
1-01	4-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	N=CH 161.5-163.0 (AcOEt)
1-02	3-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	N=CH 167.5-168.5 (AcOEt)
1-03	4-Cl-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	N=CH 164.5-166.0 (AcOEt)
1-04	3-Cl-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	N=CH 154.5-156.0 (AcOEt)
1-05	2-Me-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	N=CH 181.5-182.5 (AcOEt)
1-06	4-F-Ph	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=CH 166.5-167.0 (CHCl <sub>3</sub> -Hex)	
1-07	4-Cl-Ph	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=CH 159.5-160.0 (CHCl <sub>3</sub> -Hex)	
1-08	Ph	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=CH アモルファス <sup>*)</sup>	
1-09	3-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	NMe-CO 155.5-157.0 (AcOEt-Hex)
1-10	4-Cl-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	NMe-CO 161.0-162.5 (AcOEt-Hex)
1-11	5-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	N=N 114.5-116.0 (AcOEt-Hex)
1-12	4-Cl-Ph	Me	2-Br	4-i-Pr	H	N	N=N 162.5-163.0 (CHCl <sub>3</sub> -Hex)	
1-13	3-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	CMe=CH 162.0-163.0 (AcOEt)
1-14	4-Cl-Ph	Me	2-Me	4-Me	6-Me	N	CMe=CH 172.0-173.0 (iPE)	
1-15	3-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	CMe-CMe アモルファス <sup>*)</sup>
1-16	4-Cl-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N	CMe-CMe 173.0-174.0 (AcOEt)
1-17	4-Cl-Ph	Me	2-Me	4-Me	6-Me	CH	CH=CH アモルファス <sup>*)</sup>	

#### 【0025】

#### 【表2】

表1 (続き)

- \*1: (表1中の表記について) Co m. No. = 化合物番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒, Hex = ヘキサン, I P E m = ジソプロピルエーテル.
- \*2: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.56 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 2.98 (1H, sept, J = 6.8 Hz), 4.50-4.68 (2H, m), 4.83-4.98 (2H, m), 6.19-6.28 (1H, m), 7.20-7.49 (7H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, s).
- FABMS m/z: 488 (M+1)
- \*3: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.05 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 2.99 (1H, sept, J = 6.9 Hz), 3.53-3.93 (2H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 6.24-6.34 (1H, m), 6.89-7.40 (7H, m).
- FABMS m/z: 501 (M+1)
- \*4: NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.93 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.14-4.24 (2H, m), 6.19-6.25 (1H, m), 6.35 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.95 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.25-7.44 (4H, m).
- FABMS m/z: 441 (M<sup>+</sup>)

## 【0026】実施例2

2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリンの合成  
(1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-オキシペリジン17.50gのテトラヒドロフラン90mlの溶液を、o-プロモトルエン1.03gとマグネシウム2.35gからテトラヒドロフラン90ml中で調製したグリニヤール試薬の溶液に氷冷下滴下した。室温で1時間攪拌後、氷冷した反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液100mlを滴下した。この反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ペリジン9.68gを得た。

【0027】(2) N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)ペリジン59

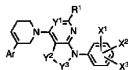
0mgを1,4-ジオキサン0.84mlに溶解し、濃塩酸8.4mlを滴下し、室温で1夜攪拌後更に3時間加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮した。

【0028】この残渣に6-クロロ-2-メチル-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン200mgとジソプロピルエチルアミン5.0mlを加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロホルム抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=8:1)にて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶化し、2-メチル-6-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-9-(2-メチルチオ-4-イソプロピルフェニル)プリン243mgを得た。

【0029】本化合物及び同様に得た化合物の構造と物性データを表2に記した。

## 【0030】

## 【表3】

表2<sup>2)</sup>

Co m. No.	Ar	R <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup> -Y <sup>3</sup>	m. p. (°C) (Recry. Sol.)
2-01	4-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N-CH	135.0-135.5 (AcOEt-Hex)
2-02	2-Me-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N-CH	150.0-150.5 (AcOEt-Hex)
2-03	4-F-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	NMe-CO	131.0-132.0 (AcOEt-Hex)
2-04	2-Me-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	NMe-CO	163.5-164.5 (AcOEt-Hex)
2-05	2-Me-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	N-N	81.0-82.5 (AcOEt-Hex)
2-06	2-Me-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	CMe-CH	119.5-120.5 (AcOEt-Hex)
2-07	2-Me-Ph	Me	2-Me	S	4-i-Pr	H	CMe-CMe	133.0-134.0 (AcOEt-Hex)

\*1: (表2中の表記について) Co m. No. = 化合物番号, Recry. Sol. = 再結晶溶媒, Hex = ヘキサン, I P E m = ジソプロピルエーテル.

【0031】試験例【CRF受容体結合実験】  
受容体標品としてラット前頭皮質膜を用いた。<sup>125</sup>I 標識リガンドとして<sup>125</sup>I-CRFを用いた。<sup>125</sup>I 標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行った。

受容体膜標品の調製: ラット前頭皮質を10mMgCl<sub>2</sub>及び2mMEDTAを含む50mMトリス塩緩衝液(pH7.0)でホモジナイズし、48,000×gで遠心分離し、沈渣をトリス塩緩衝液で1度洗浄した。

沈渣を10mM  $\text{gCl}_2$ 、2mM EDTA、0.1% ウシ血清アルブミン及び100カリクレインユニット/ml アプロチニンを含む50mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し、膜標品とした。

【0032】CRF受容体結合実験：膜標品 (0.3mg タンパク質/ml)、 $^{125}\text{I}$ -CRF (0.2nM) 及び被験薬を、25℃で2時間反応させた。反応終了後、0.3%ポリエチレニミンで処理したガラスフィルター (GF/C) に吸引濾過し、ガラスフィルターを0.01% Triton X-100を含むリン酸緩衝化生理食塩水で3度洗浄した。洗浄後、濾紙の放射能をガンマカウンターにて測定した。

【0033】1  $\mu\text{M}$  CRF 存在下で反応を行った時の

結合量を、 $^{125}\text{I}$ -CRFの非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度 (0.2nM) の $^{125}\text{I}$ -CRFと濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から $^{125}\text{I}$ -CRF結合を50%抑制する被験薬の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を求めた。

【0034】その結果、 $\text{IC}_{50}$ 値が500nM以下を示す化合物としては1-01、1-02、1-03、1-04、1-06、1-07、1-08、1-11 (以上表1中)、2-01、2-02、2-04、2-05、2-06 (以上表2中) などがある。また、代表的化合物としては2-02を挙げることができ、その $\text{IC}_{50}$ 値は20.19nMであった。

# フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>

A61K 31/505

識別記号

ABA  
ABE  
ABN  
ABU  
ACJ  
ADR  
AED  
140  
144  
146

FI

A61K 31/505

ABA  
ABE  
ABN  
ABU  
ACJ  
ADR  
AED  
140  
144  
146

(72)発明者 片岡 弘美

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 富沢 一哲

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内